

University of Groningen

Het gebruik van proefdieren bij biomedisch onderzoek naar psychosociale stress

Buwalda, Bauke

Published in:
Neuropraxis

DOI:
[10.1007/BF03079124](https://doi.org/10.1007/BF03079124)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Buwalda, B. (2007). Het gebruik van proefdieren bij biomedisch onderzoek naar psychosociale stress. *Neuropraxis*, 11(2), 48-52. <https://doi.org/10.1007/BF03079124>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Het gebruik van proefdieren bij biomedisch onderzoek naar psychosociale stress

Bauke Buwalda

Abstract Stressvolle gebeurtenissen kunnen een negatieve invloed hebben op onze gezondheid. Dat kan zich uiten in lichamelijke klachten zoals een verhoogde bloeddruk of maagklachten. In onze maatschappij wordt stress echter ook vaak in verband gebracht met psychische klachten als angst en depressie. Om te onderzoeken of er inderdaad een causale relatie bestaat tussen deze stress en stemmingsstoornissen wordt onderzoek gedaan bij proefdieren. In diverse diersoorten, waarbij de rat en de muis duidelijk favoriete proefdieren zijn, wordt onderzocht welke mechanismen een mogelijke rol spelen bij het ontstaan van psychische aandoeningen na stress. De stressveroorzakende situaties ofwel stressoren in dierexperimenteel onderzoek hebben een zeer divers karakter. In dit artikel zal met name dieper worden ingegaan op diersoorten waarbij stressoren vanuit een sociale context worden toegepast.

Als we een willekeurig iemand in onze samenleving vragen waaraan hij of zij denkt bij het begrip ‘stress’, dan zal hoogst waarschijnlijk een beeld worden geschetst van een situatie die psychisch belastend is, waarbij men zich ongelukkig voelt en waarbij de lichamelijke en geestelijke gezondheid worden bedreigd. Stress heeft dus een uitgesproken negatieve lading in het algemeen spraakgebruik. Bij stress wordt vanuit de omgeving een fysieke of psychische stressor ervaren waarop met gedragsmatige en fysiologische responsen wordt gereageerd. Vaak zijn de stressoren van korte duur en met een zogenaamde acute

stressrespons probeert men zodanig met de stressor om te gaan dat de belastende situatie beëindigd wordt. Op deze manier wordt het inwendige evenwicht beschermd tegen de bedreigende omgeving. Walter Cannon (1871–1945) ontwikkelde in het begin van de twintigste eeuw het concept rond het nastreven van inwendige homeostase bij continue wisselingen in de uitwendige omgeving.

Vanuit dit oogpunt gezien is een snelle en accurate stressrespons dus geen negatief maar een adaptief proces, noodzakelijk om te overleven. Als wij echter in onze maatschappij spreken over ‘last hebben van stress’, hebben wij een situatie voor ogen waarbij de stressrespons zijn doel voorbij schiet. De stressrespons is niet meer een middel om succesvol met een stressvolle situatie om te gaan maar gaat een bedreiging vormen op zichzelf. Dit treedt op als de bedreigende situatie chronisch wordt of zo intens is dat kan worden gesproken van een traumatiserende gebeurtenis. In deze gevallen kan de stressrespons inadequaat blijken en naast lichamelijke klachten stemmingsstoornissen als angst en depressie veroorzaken (lees het prachtige boek van Bruce McEwen voor verdere informatie (McEwen, 2002)). Ons inzicht in de fysiologische mechanismen die betrokken zijn bij stressgerelateerde ziektebeelden komt niet alleen uit onderzoek bij patiënten, maar vooral uit diersoorten. Dieren als ratten en muizen, waarvan het meest intensief gebruik gemaakt wordt in stressonderzoek, kunnen net als mensen ziek worden van stress. Ook zij kunnen een hoge bloeddruk, hartritme stoornissen, maagzweren, een verminderde weerstand en gedragsstoornissen krijgen van stress.

Grondleggers van het stressonderzoek als Hans Selye en Walter Cannon hebben in de eerste helft van de vorige eeuw laten zien dat de stressrespons in wezen een neuro-endocriene respons is. Dit betekent dat hersengebieden

Bauke Buwalda (✉)
Dr. B. Buwalda, gedragsfysioloog, universitair docent,
Biologisch Centrum, Rijks Universiteit Groningen;
b.buwalda@rug.nl

als de amygdala en de hypothalamus worden geactiveerd tijdens de stressrespons, waardoor stresshormonen uit de bijnier worden afgegeven. Cannon plaatste hierbij het sympathische zenuwstelsel ' dat deel uitmaakt van het autonome zenuwstelsel ' centraal in combinatie met afgifte van adrenaline uit het bijniermerg (Cannon, 1932). Selye richtte zich als klassiek endocrinoloog daarentegen met name op het hypofyse-bijnierschors systeem waarbij hij het hormoon cortisol (corticosteron in ratten) een belangrijke rol toedichtte (Selye, 1975). Uit later onderzoek is gebleken dat de door Cannon beschreven sympathicus-bijniermergactivering de initiërende alarmfase van de stressrespons inluit en dat deze eerste fase van de primaire stressrespons gevolgd (en ondersteund) wordt door de afgifte van cortisol uit het door Selye bestudeerde hypofyse-bijnierschorssysteem.

Diermodellen

In dierexperimenteel stressonderzoek worden veel stressoren toegepast. Ratten worden blootgesteld aan pijnprikkels zoals milde voet- en staartschokken, ze worden geïmmobiliseerd in een kleine buis (zogenaamde *restraint stress*), blootgesteld aan warmte of kou, gedepriveerd van eten of drinken, of ziek gemaakt met bepaalde stoffen. Er kan in het algemeen een tweedeling gemaakt worden in acute, kortdurende stressoren en chronische, langdurige blootstelling aan stress. Tijdens of na de stress kunnen diverse parameters worden bestudeerd zoals veranderingen in gedrag en fysiologie van de gestresseerde dieren. In acute stressexperimenten richt men zich vooral op de mechanismen in de hersenen en het lichaam die een rol spelen bij de normale stressrespons. Via deze werkwijze zijn tal van werkingsmechanismen van stress blootgelegd. Bij chronische stress richt het onderzoek zich meer op stresspathologie: wanneer, waar en bij welke dieren raakt het verdedigingsmechanisme tegen stressoren uitgeput?

Overigens is de vraag waar de grens van de adaptatiecapaciteit van proefdieren in biomedisch onderzoek wordt overschreden en waar aanpassing omslaat in pathologie, waarschijnlijk één van de meest essentiële vragen in het dierexperimentele onderzoeksveld (Kloet et al., 2005). De onzekerheid waar deze grens ligt, verklaart de neiging bij sommige onderzoekers om stressintensiteit en/of -duur te verhogen om optimaal de mechanismen te kunnen bestuderen die betrokken zijn bij het ontstaan van stresspathologie. In de meeste landen waar biomedisch onderzoek wordt verricht bij proefdieren controleren dierexperimentele commissies echter nauwgezet de opzet van dierexperimenten om onnodig lijden te voorkomen. Omdat ratten relatief snel blijken te

gewennen aan herhaalde blootstelling aan fysieke stressoren als immobilisatie, wordt soms gekozen voor een benadering waarbij dagelijks nieuwe stressoren worden gegeven. Zo worden milde voetschokken op de ene dag gevolgd door harde geluiden op de volgende dag, waarna bijvoorbeeld een hoge of lage omgevingstemperatuur wordt aangeboden.

Epidemiologisch onderzoek bij mensen toont echter aan dat niet alleen het blootstaan aan chronische stress ziek kan maken. Ook traumatiserende gebeurtenissen als het verlies van een partner of kind of het geconfronteerd worden met geweld kan bijdragen aan de ontwikkeling van stressgerelateerde ziektes als angststoornissen en depressie. Een kortdurende, eenmalige gebeurtenis kan langdurige zichtbare maar vooral onzichtbare littekens achterlaten die zich uiten in afwijkend gedrag en verslechterde gezondheid. Men kan hierbij denken aan posttraumatische stressstoornissen bij slachtoffers van geweld. Ook posttraumatische stressstoornissen kunnen in diermodellen onderzocht worden (Cohen et al., 2006).

In het dierexperimenteel stressonderzoek wordt relatief weinig aandacht besteed aan gedragsmatige en fysiologische veranderingen in de loop van de tijd na blootstelling aan een acute of chronische stressor. Toch is de tijdsdynamiek van de veranderingen die waargenomen worden na stress van groot belang om de processen te begrijpen die een rol spelen bij het al dan niet ontwikkelen van ziektebeelden na stress (Post et al., 1992). Door een beter inzicht te krijgen in de cascade van veranderingen die optreden, kan het ziekmakende proces misschien gericht onderbroken worden.

Stressoren in dierexperimenteel onderzoek

De meest gebruikte stressoren, voetschokken en immobilisatie, hebben weinig gemeen met de stress van alledag zoals de rat die tegenkomt in zijn natuurlijke omgeving en hebben ook weinig overeenkomst met de stress zoals wij die ervaren in ons leven. Net als de mens is de rat een sociaal levend dier en gelet op psychosociale stressfactoren blijken ratten en mensen verrassend veel op elkaar te lijken. Diverse onderzoekers, onder wie Jim Henry (één van de grondleggers van het sociale stressonderzoek bij ratten) hebben aangetoond dat de rat, net als de mens, veel stress kan ervaren vanuit zijn sociale omgeving. In een rattenkolonie heerst onder de mannetjes een strikte hiërarchie met dominante en ondergeschikte ratten.

Het blijkt dat er een relatie bestaat tussen de plaats in de hiërarchie en het voorkomen van verschillende vormen van stresspathologie. Zo komen onder specifieke condities hoge bloeddruk en cardiovasculaire afwijkingen meer voor onder dominante dieren terwijl helemaal

onderaan de maatschappelijke ladder bij de ratten de ondergeschikte dieren eerder maagzweren krijgen (Henry & Stephens, 1977). Soms worden mannelijke ratten verstoten uit de sociale groep; ze hebben in het geheel geen sociale interacties meer met de andere kolonieleiden. Vaak zijn dit dieren die voorheen dominant waren en hun positie hebben verloren. Afweerfuncties van deze sociale outcasts blijken veel minder effectief te zijn door een sterk verminderde activiteit van het immuunsysteem. In natuurlijke situaties bezwijken deze dieren dan ook vaak aan infecties veroorzaakt door parasieten en micro-organismen. De stress van ondergeschikte ratten wordt met name veroorzaakt doordat ze in de veel voorkomende conflicten telkens de verliezende partij zijn. Omdat conflicten zich op elk moment kunnen voordoen, kan de stress een chronisch karakter krijgen. Dit uit zich bij de ratten onderin de sociale hiërarchie in symptomen die kenmerkend zijn voor een depressieve status, zoals verhoogde corticosteron gehalten in het bloed door een chronisch verhoogde activering van het hypofyse-bijnierschorsstelsel.

Niet alle ratten zijn gelijk

Onderzoek in ons eigen laboratorium laat zien dat de hoeveelheid stress die dieren van elkaar ervaren in een rattenkolonie sterk afhangt van de soort rat die gebruikt wordt in het onderzoek (Koolhaas et al., 1999). De ratten die gebruikt worden blijken sterk te verschillen in hun sociale gedrag en interesse afhankelijk van hun genetische achtergrond. De meest gebruikte laboratoriumrat is de witte Wistar-rat. Deze rat vertoont heel weinig sociale agressie en is dus niet ideaal om bijvoorbeeld sociale stress te induceren bij andere ratten in een koloniesituatie. Ook de fysiologie van de Wistar-rat wijkt af van die van sommige andere gebruikte ratten. Een voorbeeld hiervan is te zien in stressrespons van het autonome zenuwstelsel.

Algemeen kan worden gesteld dat tijdens stress de sympathische tak van dit systeem geactiveerd wordt en zorgt voor een verhoging van de hartslagfrequentie en bloeddruk. De activiteit van de parasympathische tak van het autonome zenuwstelsel heeft een tegengesteld effect op de cardiovasculaire regulatie en heeft een remmende werking op de hartslagfrequentie. In de fysiologische stressrespons speelt de balans tussen deze twee takken van het autonome zenuwstelsel een belangrijke rol. De Wistar-rat heeft een erg zwakke sympathische respons op stress in vergelijking met bijvoorbeeld de wilde rat. Dit blijkt uit onderzoek in ons laboratorium waar wij gebruik maken van 'wilde' ratten, de zogenaamde Wild-type Groningen-rat: een rattenlijn die

afstamt van in het wild gevangen ratten die al jaren doorgefokt worden voor onze dierexperimentele studies. Deze ratten vertonen nog steeds een breed scala van sociaal gedrag. Ze variëren bovendien individueel sterk in hun gedrag en fysiologie en zijn dan ook in te delen in groepen dieren die een sterk verschillende strategie (*coping style*) hebben waarmee ze omgaan met stressoren uit hun omgeving. In deze, meer natuurlijke, dieren ligt fysiologisch de nadruk veel meer op een sympathische stressrespons hetgeen zich uit in sterke stijgingen van adrenalinespiegels in het bloed en een forse hartslagfrequentiestijging (Sgoifo et al., 1998).

Ondanks het feit dat deze ratten onderling erg agressief kunnen zijn en snel een duidelijke hiërarchie vormen in een sociale kolonie, blijken ze toch weinig sociale stress van elkaar te ervaren in deze situatie. Dit uit zich in een afwezigheid van duidelijke stresspathologieën. Een laboratoriumrat die ook veel sociaal gedrag vertoont en bovendien agressief jegens soortgenoten is, is de Long-Evans-rat. Plaatst men deze ratten in een sociale kolonie dan bezorgen ze elkaar zoveel stress door aanhoudende onderlinge gevechten dat de gezondheid van de dieren steeds scherp in de gaten moet worden gehouden om fataliteiten te voorkomen. Het is dus belangrijk dat de keuze voor een bepaald proefdier in een dierexperiment weloverwogen is omdat de conclusies die getrokken worden hierdoor sterk beïnvloed kunnen worden.

Verlies van sociaal conflict

Psychosociaal stressonderzoek kan ook uitgevoerd worden bij ratten die niet gehuisvest zijn in een kolonie. Ratten kunnen blootgesteld worden aan sociale stress door ze in een situatie te brengen waarbij een sociaal conflict zal optreden waarvan voorspeld kan worden wie de winnaar en wie de verliezer zal worden. In dit sociale-verliesmodel plaatsen wij ratten in het territorium van een dominante mannelijke Wild-type-Groningen rat die we hebben getraind in het vechten. Het experimentele dier is lichter en niet ervaren in het gevecht. De (onvrijwillige) indringer in het territorium van de vechtjas gaat het optredende gevecht, dat binnen een minuut na plaatsing in de kooi van de dominante rat losbarst, onherroepelijk verliezen (zie figuur 1).

Na dit verlies gaat de rat terug naar zijn eigen kooi, waar hij zonder kooigenoten gehuisvest is. Dit laatste blijkt van cruciaal belang te zijn. Heeft de rat kooigenoten, dan blijkt het effect van sociale stress slechts heel kort te duren. De negatieve sociale ervaring kan blijkbaar tenietgedaan worden door huisvesting met mederatten. In de geïsoleerde situatie echter blijkt zo'n eenmalige, maar intense sociale-stresservaring nog lang na te werken

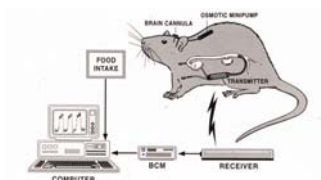


Figuur 1 Wild-type Groningen-ratten in een sociaal conflict, waarbij op de onderste foto één van de twee ratten door zijn de submissieve houding duidelijk laat zien dat hij dit gevecht heeft verloren.

bij de proefdieren (Buwalda et al., 2005; Koolhaas et al., 1997). Het gedrag van een verliezer blijkt na de stress abnormaal te zijn wanneer dit vergeleken wordt met dat van dieren die niet zijn blootgesteld aan sociale stress. Ratten die verloren hebben, zijn banger in een onbekende omgeving en ze zijn veel meer alert op mogelijk dreigend gevaar.

Ook fysiologisch zijn tal van veranderingen waar te nemen. Om fysiologische veranderingen na stress wat betreft hartslagfrequentie, bloeddruk, lichaamstemperatuur en activiteit te meten zonder de ratten te verstoren, kunnen we tegenwoordig gebruikmaken van biotelemetrische technieken. Hierbij worden miniatur radiozenderdjes in de dieren geïmplantéerd die dag en nacht informatie over de fysiologie doorsturen naar een computer (zie figuur 2).

Hierdoor weten we dat de lichaamstemperatuur van dieren die verloren hebben gedurende ongeveer een week verhoogd is, terwijl de hartslagfrequentie zeker twee weken verlaagd is. Direct na het verlies daalt de activiteit



Figuur 2 Biotelemetrie waarbij met gebruikmaking van operatief geïmplantéerde miniaturzenderdjes in de buikholte van de rat continue informatie kan worden verkregen over fysiologische parameters in het dier via een antenne/ontvanger die deze informatie opslaat in de computer.

van de verliezer in zijn eigen kooi gedurende een aantal dagen. Hij eet die dagen minder en valt af. Het kan meer dan een maand duren voordat hij weer net zo zwaar is als een dier dat niet verloren heeft. De testosteronspiegels in het bloed zijn bijna een week verlaagd bij de verliesdieren. Sommige van de stressverschijnselen die optreden na het gevecht worden sterker in de loop van de tijd.

Zo is het functioneren van een systeem in de hersenen dat gebruik maakt van serotonine (5-HT) als neurotransmitter drie weken na een verlies sterker ontregeld dan één week erna. De gevoeligheid van bepaalde receptoren binnen het serotonerge systeem, de zogenaamde 5-HT_{1A}-receptor, blijkt naar mate de tijd verstrijkt na de stress sterker achteruit te gaan. Van dit systeem is bekend dat het nauw betrokken is bij de stresspathologie en de veranderingen die we zien bij de dieren die verloren hebben komen overeen met klinische waarnemingen bij depressieve patiënten. Het serotonerge systeem is dan ook een succesvol aangrijpingspunt voor veel medicijnen die gebruikt worden bij deze patiënten. Omdat het serotonerge functioneren bij depressieve mensen daalt, worden farmaca gegeven die er selectief voor zorgen dat serotonine langer actief is op de plaatsen waar het afgegeven wordt. Het bekende en veelgebruikte Prozac is één van deze selectieve serotonineheropnameremmers. Ook het hypofyse-bijnierschorssysteem (dat zo intensief bestudeerd werd door Selye) is drie weken na een verlies sterker ontregeld dan één week erna. Een afname in de receptoren voor corticosteron in hersengebieden, zoals de hippocampus, zou hier mogelijk verantwoordelijk voor kunnen zijn.

Een interessante bevinding in het sociale-verliesmodel is dat de impact van het verlies sterk afhangt van de verwachting die het dier heeft omtrent de uitkomst van een sociaal conflict. Als een rat tien keer een conflict met een soortgenoot wint en vervolgens wordt geconfronteerd met een situatie waarin het dier zal verliezen zijn de fysiologische en gedragsmatige gevolgen van het verlies in een deel van deze dieren veel groter dan wanneer het deze verwachting niet heeft. Het ontrafelen van de mechanismen die een rol spelen bij deze individuele variatie op de stressrespons is een intrigerende taak.

Voeding en stress

Stress heeft, zoals we zelf soms ervaren, ook een effect op het eetgedrag. Een interessante ontdekking is dat dieren na een verlies niet alleen minder eten, maar dat er ook een verschuiving optreedt in hun dieetvoorkeur. Deze verschuiving hangt waarschijnlijk nauw samen met de effecten van de verlieservaring op het serotonerge systeem.

Recent onderzoek in ons laboratorium heeft aangetoond dat ratten, als ze langdurig op een dieet worden gezet dat erg veel vet bevat (meer dan 60%), een minder sterke fysiologische en gedragsmatige stressrespons laten zien op het verliezen van een sociaal conflict dan dieren die een koolhydraatrijk dieet krijgen (Buwalda et al., 2001). Uitgebreid onderzoek heeft aangetoond dat er ook een keerzijde aan deze positieve uitwerking van een vet dieet is. Het blijkt dat de ratten in een combinatie van een vetrijk dieet en stress een verhoogd risico hebben om diabetes te ontwikkelen, omdat ze minder gevoelig worden voor insuline.

Neuroplastische veranderingen na stress

Het is herhaaldelijk aangetoond dat na stress de structuur of de biochemie van de hersenen voor korte of langere tijd veranderen kan, een proces dat ook wel aangeduid wordt als neuroplasticiteit. In een hersenstructuur als de hippocampus die bij leer- en geheugenprocessen betrokken is, krimpen neuronen na stress, terwijl in een ander gebied dat belangrijk is bij gewaarwording van angst, de amygdala, neuronen juist groter worden. Ook blijkt dat de productie van nieuwe neuronen, de neurogenese, in de hippocampus onderdrukt wordt door stress. Wat de functionele consequenties hiervan zijn is nog niet duidelijk. In al deze structurele veranderingen speelt een afname van groeifactoren als *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) en *Insuline-like Growth Factor-1* (IGF-1) waarschijnlijk een centrale rol. Het onderzoek naar de relatie tussen de afname van neurale groeifactoren en functionele gevolgen van stress staat momenteel volop in de belangstelling.

Tot slot

Het intrigerende van al deze waarnemingen in diersmodellen voor stress is dat de veranderingen in gedrag, fysiologie en systemen in de hersenen een uiterst dynamisch beeld schetsen van wat er gebeurt in de loop van de tijd na een stresservaring. Omdat ziektes als angststoornissen en depressie ook vaak een graduëel ontwikkelingspatroon

laten zien, is het inzicht in de cascade van veranderingen die kunnen optreden van groot belang om uiteindelijk een beter begrip te krijgen van de mechanismen die bijdragen tot de ontwikkeling van dit soort stressgerelateerde ziektebeelden, waardoor betere behandelingsmethoden mogelijk worden.

Dit artikel is een bewerkte versie van Buwalda's artikel 'Stress in een rattenmaatschappij. De rat in biomedisch onderzoek naar psychosociale stressfactoren' in *Kunst en Wetenschap*, 1999, 8e jaargang nr.3.

Literatuur

- Buwalda, B., Blom, W.A., Koolhaas, J.M. & Van Dijk, G. (2001). Behavioral and physiological responses to stress are affected by high-fat feeding in male rats. *Physiol Behav.* 73 371–377.
- Buwalda, B., Kole, M.H., Veenema, A.H., Huininga, M., Boer, S.F.de, Korte, S.M. & Koolhaas, J.M. (2005) Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29 83–97.
- Cannon, W.B. (1932). *The Wisdom of the Body*. W.W.Norton and Co., New York.
- Cohen, H., Matar, M.A., Richter-Levin, G. & Zohar, J. (2006). The contribution of an animal model toward uncovering biological risk factors for PTSD. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1071 335–350.
- Henry, J.P. & Stephens, P.M. (1977). *Stress, Health and the Social Environment. A Sociobiological Approach to Medicine*.
- Kloet, E.R. de, Joels, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6 463–475.
- Koolhaas, J.M., Korte, S.M., Boer, S.F.de, Van der Vegt, B.J., Van Reenen, C.G., Hopster, H. Jong, I.C.de, Ruis, M.A. & Blokhuis, H.J. (1999). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23 925–935.
- Koolhaas, J.M., Meerlo, P., Boer, S.F. de, Strubbe, J.H. & Bohus, B. (1997). The temporal dynamics of the stress response. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 21 775–782.
- McEwen, B.S. (2002). *The End of Stress as We Know It*.
- Post, R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 149 999–1010.
- Selye, H. (1975). *The Stress of Life*. McGraw Hill Book Co., New York.
- Sgoifo, A., Boer, S.F. de, Buwalda, B., Korte-Bouws, G., Tuma, J., Bohus, B., Zaagsma, J. & Koolhaas, J.M. (1998). Vulnerability to arrhythmias during social stress in rats with different sympathovagal balance. *Am. J. Physiol* 275 H460–H466.